

Simona Mitrovič¹, Irena Lavrič Štrukelj², Andreja Čufar³

Dermatiki v magistralni recepturi – pomen izbire prave mazilne podlage

Dermal Magistral Preparation – How to Choose the Appropriate Excipient

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: magistralni dermalni pripravki, mazilne podlage, združljivost, stabilnost

Med magistralnimi pripravki, ki se pripravljajo v lekarnah, je največ dermalnih, pri katerih je za zagotavljanje stabilnosti in učinkovitosti ključnega pomena izbira mazilne podlage. Neustrezen disperzni sistem ali pH mazilne podlage lahko povzroči nezdržljivosti in/ali razpad vgrajene učinkovine in s tem neučinkovitost pripravka. Pri izbiri sestavin magistralnega zdravila pa so zdravniki in farmacevti omejeni tudi na učinkovine in podlage, ki jih je dovoljeno predpisovati v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja, saj so v nasprotnem primeru magistralna zdravila samoplačniška. V prispevku so predstavljene oficinalne in industrijsko izdelane mazilne podlage in strokovno utemeljene kombinacije, ki so skladne s Pravili obveznega zdravstvenega zavarovanja. Predstavljeni so tudi primeri magistralnih pripravkov z nekaterimi pogosto uporabljenimi učinkovinami.

ABSTRACT

KEY WORDS: dermal magistral formulae, excipients, compatibility, stability

Among magistral pharmacy preparations most of them are dermal. The choice of the appropriate excipient is crucial to ensure stability and effectiveness of these preparations. Choosing an inappropriate disperse system or excipient pH can cause incompatibilities and/or decomposition of the active ingredient and thus the ineffectiveness of preparation. However, when choosing the components of a magistral preparation, doctors and pharmacists are also limited to the active substances and excipients that are reimbursed by health insurance, otherwise the patients should pay them out of pocket. The article presents official and industrial excipients and justified combinations with active pharmaceutical substances that also comply with the Rules of Compulsory Health Insurance. Examples of magistral preparations with some commonly used active pharmaceutical ingredients are also included.

¹ Simona Mitrovič, mag. farm., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, simona.mitrovic@kclj.si

² Irena Lavrič Štrukelj, mag. farm., Lekarna bolnišnice dr. Petra Držaja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana

³ dr. Andreja Čufar, mag. farm., Lekarna Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za socialno farmacijo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Vojkova cesta 7, 1000 Ljubljana; Kemofarmacija d. d., Cesta na Brdo 100, 1000 Ljubljana;

UVOD

Poltrdni dermalni pripravki predstavljajo največji delež med magistralnimi pripravki, ki jih na podlagi zdravniških receptov pripravljamo v lekarnah (1). Osnova pri poltrdnih pripravkih so mazilne podlage. Največ magistralnih pripravkov zavzema razredčevanje kortikosteroidov in priprava negovalnih krem ali mazil, kjer v mazilne podlage vgrajujemo olja. Od mazilnih podlag se največ predpisujejo amfilne podlage.

Kakovost v lekarni izdelanih dermalnih pripravkov zagotavljamo z uporabo kakovostnih sestavin in izdelavo po predpisanih postopkih in upoštevanju dobrih praks. Skladno z zahtevami Zakona o lekarniški dejavnosti morajo lekarne za pripravo magistralnih zdravil uporabljati učinkovine, ki ustrezajo monografijam Evropske farmakopeje, ali kadar snov ni opisana v posebni monografiji Evropske farmakopeje, drugim veljavnim farmakopejam, in industrijsko izdelana zdravila (2). Dermalni pripravki spadajo pretežno med nesterilne farmacevtske izdelke, pri katerih moramo ob upoštevanju veljavnih smernic dobre proizvodne prakse med izdelavo zagotoviti nizko mikrobno obremenitev končne farmacevtske oblike (skupno število aerobnih mikroorganizmov največ 10^2 , skupno število kvasovk in plesni največ 10^1 , odsotnost bakterije *Staphylococcus aureus* in *Pseudomonas aeruginosa*) (3).

Farmacevt je odgovoren za kakovost magistralnega pripravka ves čas uporabe. Pri izdelavi moramo biti pozorni na skladnost učinkovin s podlago in tudi na skladnost učinkovin med seboj, če jih je več. Neskladnost se lahko kaže kot vidne spremembe pripravka (spremembe topnosti, kosmičenje, obarjanje, razpad emulzij, rekristalizacija, obarvanje, spremembe reoloških lastnosti), še večkrat pa pride do prikritih neskladnosti, ki lahko spremenijo učinkovitost zdravilne učinkovine. Takim neskladnostim se moramo izogniti s poznavanjem lastnosti učinkovin in podlag. V primeru, ko dve

zdravilni učinkovini med seboj nista skladni ali nista skladni z enako mazilno podlago, moramo pripraviti želeno kombinacijo v dveh različnih magistralnih pripravkih (eritromicin/sečnina, metronidazol/eritromicin, eritromicin/tretinoin) (3).

MAZILNE PODLAGE, KI SE LAHKO PREDPISUJEJO V BREME ZAVODA ZA ZDRAVSTVENO ZAVAROVANJE SLOVENIJE

Oficinalne mazilne podlage po veljavnem dodatku k Evropski farmakopeji – *Formularium Slovenicum*

Oficinalne podlage, v katere vgrajujemo zdravilne učinkovine ali z njimi razredčujemo gotova glukokortikoidna mazila ali kreme, so: mazilo z lanolinskimi alkoholi, mazilo z lanolinskimi alkoholi z vodo, hidrofilno mazilo, hidrofilno mazilo z vodo, neionska hidrofilna krema, hidroksietilcelulozni gel in karboksietilcelulozni gel. Vse omenjene podlage je dovoljeno predpisovati v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja (4).

Industrijsko proizvedene mazilne podlage za vgradnjo zdravilnih učinkovin

Industrijske podlage so: Belobaza, Linola-Fett N in Linola oz. Linola podlage za zdravljenje obolele kože pri psorizii, ihtiozi in diskeratozi in za onkološke paciente, Basis creme in Excipial podlage (s šiframi, ki jih določi generalni direktor zavoda z navodilom, ki se objavi na spletni strani zavoda) za zdravljenje obolele kože pri psorizii, ihtiozi in diskeratozi in za onkološke paciente (4).

Industrijsko proizvedene mazilne podlage za razredčevanje gotovih glukokortikoidnih mazil

Za razredčevanje gotovih glukokortikoidnih mazil se lahko uporabljajo: Belobaza, Basis creme in Excipial podlage s šiframi, ki jih

določi generalni direktor zavoda z navodilom, ki se objavi na spletni strani zavoda (4).

Neoficinalne mazilne podlage za vgradnjo zdravilnih učinkovin ali razredčenje gotovih glukokortikoidnih mazil

Neoficinalne mazilne podlage za vgradnjo zdravilnih učinkovin ali razredčenje gotovih glukokortikoidnih mazil in krem, pri katerih mora biti receptura izpisana v celoti, razen v primeru naslednjih mazilnih podlag, ki so opredeljene v Kodeksu galenskih izdelkov so: mazilna podlaga s holesterolom (Eucerol oz. lat. *excipiens cum cholesterolo* ali *unguentum cholesteroli*), hladilno mazilo z olivnim oljem, hladilno mazilo s tekočim parafinom in mazilna podlaga – emolien (lat. *unguentum emolliens*) (4, 5).

Oficinalne, neoficinalne ali industrijsko proizvedene mazilne podlage se lahko predpisujejo brez zdravilne učinkovine le v primerih, če gre za zdravljenje obolenosti kože pri psoriazah, atopijskem dermatitisu, kroničnih vnetnih dermatozah, ihtiozi, diskeratozi, če ga predpiše ali predlaga dermatolog, in za zdravljenje poškodovane kože pri opeklinah in za onkološke paciente (4).

NAČRTOVANJE DERMALNEGA MAGISTRALNEGA ZDRAVILA V LEKARNI

Farmacevtsko-tehnološke osnove

Za pravilno načrtovanje priprave dermalnega magistralnega zdravila v lekarni je potrebno natančno poznavanje fizikalno-kemičnih lastnosti učinkovine in lastnosti mazilne podlage.

Vpliv pH mazilne podlage na stabilnost vgrajene učinkovine in njeno učinkovitost

Delovanje in stabilnost učinkovine v pripravku sta v prvi vrsti odvisna od pH mazilne podlage. Odstopanja, ki so večja kot 1,5-2 pH enoti, negativno vplivajo na terapevtsko učinkovitost in stabilnost celotnega magi-

stralnega pripravka. Kombinacije učinkovin s problematično kemično stabilnostjo (npr. tretinoin, hidrokinon) in učinkovin z ekstremnim pH-optimumom (eritromicin s pH 8; betametazon-17-valerat s pH 3,5-4,5; betametazon dipropionat s pH 4-5) niso smiselne (6).

Nezdružljivost učinkovin z mazilnimi podlagami in med seboj

Da bi se izognili nezdružljivosti posameznih učinkovin in mazilnih podlag, je treba upoštevati naslednja pravila (6):

- Kationskih učinkovin (amonijeve kvartarne spojine – tenzidi, aluminijev klorid heksahidrat, lokalni anestetiki, antihistaminiki, antimikotiki, antiseptiki ipd.) ne smemo kombinirati z anionskimi učinkovinami in anionskimi mazilnimi podlagami, ki vsebujejo cetilstearyl alkohol, natrijev lavrilsulfat, natrijev stearat ipd.
- Fenolnih učinkovin (salicilna kislina, resorcinol, fenol, hidrokinon), tanina, katrov, aluminijevega klorida in površinsko aktivnih učinkovin ne smemo kombinirati z makrogolnimi podlagami (ester ali eter polietilen glikola, polioksietilen glicerimonostearat ipd.).
- Površinsko aktivnih učinkovin ne smemo kombinirati s hidrofobnimi podlagami emulzijskega sistema vode v olju (V/O).

Primeri magistralnih pripravkov z izbiro ustrezne mazilne podlage Redčenje gotovega industrijsko izdelanega kortikosteroidnega mazila ali kreme

Terapevtska učinkovitost magistralnega zdravila je odvisna od pravilnega izbora emulzijskega sistema in učinkovine. Če namesto učinkovine uporabljamo industrijsko izdelane kortikosteroidne kreme ali mazila z učinkovino betametazon dipropionat, je bistvenega pomena za redčenje pravi izbor mazilne podlage, ki mora imeti pH 4-5.

Mazilna podlaga izbora za redčenje hidrofилne kortikosteroidne kreme je osnovna

krema (lat. *cremor basalis* s pH 5–6) in neionska hidrofilna krema (lat. *unguentum nonionicum aquosum* s pH 3–5). Optimalna mazilna podlaga za redčenje hidrofobnih kortikosteroidnih mazil pa sta osnovna hidrofobna krema (lat. *cremor basalis hydrophobicus* s pH 3,5–5) in mazilo z lanolinskimi alkoholi z vodo (lat. *lanae alcoholum aquosum* s pH 3,5–5). Le tako izdelamo stabilno magistralno zdravilo, ki je terapevtsko učinkovito, ker smo zagotovili optimalni pH za učinkovino betametazon in optimalni emulzijski sistem, ki je enak industrijsko izdelanemu dermatiku (6).

Sečnina 5 % in 10 % v hidrofilni ali lipofilni kremi

Sečnina se je v preteklosti uspešno in varno uporabljala za zdravljenje različnih kožnih težav velikega števila bolnikov (7). Sečnina deluje vlažilno in keratolitično, zato se uporablja za zdravljenje obolenj, za katera je značilna suha, luščeča se koža, kot so ihtioza, kseroza in psoriza. Sečnina tudi pospešuje prodiranje v kožo, zato jo lahko kombiniramo z drugimi učinkovinami, kot so kortikosteroidi ali antimikotiki. Ob tem ima sečnina zelo malo neželenih učinkov, njena varnost in učinkovitost pa se je dokazovala skozi stoletja uspešne uporabe.

V koncentraciji 5–10 % se uporablja za nego suhe, atopične kože, 20 % za povečanje prodiranja drugih učinkovin, 40 % in več pa kot keratolitik za raztapljanje nohtov (6).

Prodiranje sečnine v kožo je odvisno od izbire podlage. Iz emulzijskih sistemov olja v vodi (O/V) prodira počasi in enakomerno. Doseže globlje plasti. Tako se poveča sposobnost vezave vode in tudi zadrževanje vode dalj časa.

Iz emulzijskih sistemov O/V doseže hitro koncentracijo v zunanjih plasteh. Zato se hidrofilne kreme uporabljajo za hitro hidratacijo. Hitro prodrejo v kožo in nimajo okluzivnega učinka. Zato imajo v kozmetičnem pogledu hidrofilne kreme prednost.

Hidrofilna krema s sečnino je primerena za nego nog pri diabetikih. Prej so priporočali lipofilne kreme in mazila, ki pa zaradi okluzivnega delovanja motijo ali celo blokirajo znojenje (6).

V vodnih raztopinah zaradi hidrolize razpada v amonijev cianat in naprej v amonijak in ogljikov dioksid. Hitrost reakcije je odvisna od pH in temperature. Optimalen pH je 6,2. V nepufiranih pripravkih se pH hitro povečuje, kar še pospeši hidrolizo. Zato je treba pripravke s sečnino, v katerih je prisotna voda, zaščititi pred hidrolizo z laktatnim pufrom, pripravke pa polnimo v dobro zaprte vsebnike, da ne izgubljajo vode in ne pride do rekristalizacije (6).

Izdelava magistralnega mazila z metronidazolom v hidrofilni kremi

Terapevtska koncentracija metronidazola v dermatološki praksi je 1–3 % v hidrofilni kremi in 0,75–1 % v hidrofilnem gelu (6). Optimum terapevtskega delovanja je pri pH 4,6–5,4. Priporočene recepture so: metronidazol v hidrofilni kremi 1–3 %, metronidazol hidrogel 0,75 % in 1 %.

Nezdružljive kombinacije z metronidazolom v dermalnih pripravkih: eritromicin zaradi optimuma terapevtskega delovanja pri pH 8–8,5; cinkov oksid, ker v kombinaciji z magistralnim zdravilom poviša pH pripravka nad 8.

Izdelava magistralnega zdravila z eritromicinom

Terapevtska koncentracija eritromicina je 0,5–4 % v kremi, gelu ali alkoholni raztopini. V pH-območju okoli 7 je razgradnja hitra, in sicer približno 14 % v 24 h. Razgradnja pri pH manj kot 6 poteče v 1–3 h. Optimum terapevtskega delovanja je pri pH 8–8,5, kar dosežemo s korekcijo s citronsko kislino. Priporočena receptura: eritromicin krema 1 %, 2 % (6).

ZAKLJUČEK

Za pravilno načrtovanje magistralnega dermalnega zdravila je nujno sodelovanje zdravnika terapevta in farmacevta izdelovalca magistralnega zdravila. Zdravnik poda diagnozo, izbere aktivno učinkovino in do-

loči tip kože. Na podlagi teh podatkov farmacevt lahko izbere najprimernejši emulzijski sistem, ki bo ustrezal aktivni učinkovini in tipu kože. Le tako lahko zagotovimo izdelavo učinkovitega, kakovostnega in varnega dermalnega magistralnega zdravila.

LITERATURA

1. Štrukelj Lavrič I. Analiza izdanih magistralnih zdravil v lekarni Bolnišnice dr. Petra Držaja v letu 2019. Interni podatki. Ljubljana: neobjavljeno; 2020.
2. Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1). 2016. Uradni list RS, št. 85/16, 77/17 in 73/19.
3. Jermol A. Magistralni dermalni pripravki v zunanji lekarni. Prepoznavanje in zdravljenje sprememb na koži. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; 2013, p. 13–34.
4. Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja. 2018. Uradni list RS, št. 79/94, 73/95, 39/96, 70/96, 47/97, 3/98, 3/98, 51/98 – odl. US, 73/98 – odl. US, 90/98, 6/99 – popr., 109/99 – odl. US, 61/00, 64/00 – popr., 91/00 – popr., 59/02, 18/03, 30/03, 35/03 – popr., 78/03, 84/04, 44/05, 86/06, 90/06 – popr., 64/07, 33/08, 7/09, 88/09, 30/11, 49/12, 106/12, 99/13 – ZSVarPre-C, 25/14 – odl. US, 25/14, 85/14, 10/17 – ZČmIS in 64/18).
5. Obreza A, Gašperlin M. Kodeks galenskih izdelkov. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; 2009. p. 167.
6. Grm S. Kodeks magistralnih pripravkov. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; 2013. p. 2350–5613.
7. Pan M, Heinecke G, Bernardo S, et al. *Dermatol Online J*. Urea: a comprehensive review of the clinical literature [internet]. 2013 [citirano 2020 Feb 2]; 19 (11). Dosegljivo na: <https://escholarship.org/uc/item/11x463rp>.